

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

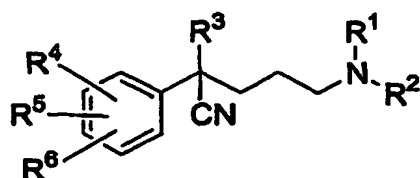
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082234 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 7/06, A61P 17/14, C07C 255/42
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/03947
- (22) 国際出願日: 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-92377 2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 羽生 直人 (HANYU, Naoto) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 小林 孝次 (KOBAYASHI, Koji) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 田島 正裕 (TAJIMA, Masahiro) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 石野 章博 (ISHINO, Akihiro) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 岩橋 祐司 (IWAHASHI, Yuji); 〒221-0044 神奈川県横浜市神奈川区東神奈川1-1-8 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): JP, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHENYLACETONITRILE DERIVATIVES AND HAIR TONICS AND EXTERNAL PREPARATIONS FOR SKIN CONTAINING THE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: フェニルアセトニトリル誘導体及びこれを含む養毛剤、皮膚外用剤



(I)

(57) Abstract: Hair tonics containing as the active ingredient phenylacetone nitrile derivatives represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof: (I) [wherein R¹ and R² are each hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, or C₂₋₁₀ acyl, or NR¹R² may be a 3- to 7-membered heterocycle; R³ is C₁₋₅ alkyl; and R⁴, R⁵, and R⁶ are each hydrogen or C₁₋₄ alkoxy]. The hair tonics of the invention are efficacious in accelerating the growth of human hair and in inhibiting and preventing hair loss by virtue of the specific phenylacetone nitrile derivatives contained therein as the active

ingredient.

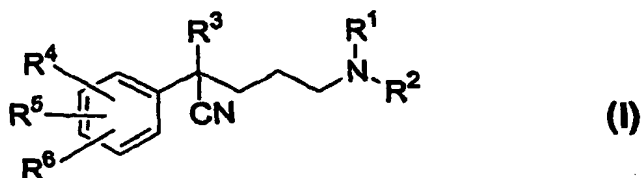
[続葉有]



(57) 要約:

要 約 書

下記一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する養毛剤。



(一般式(I)中、 R^1 , R^2 はそれぞれ水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アシル基である。また、 NR^1R^2 は3～7員の複素環であってもよい。 R^3 は C_{1-5} アルキル基、 R^4 , R^5 , R^6 はそれぞれ水素原子又は C_{1-4} アルコキシ基である。) 本発明によれば、有効成分として上記特定のフェニルアセトニトリル誘導体を含むことにより、ヒトの毛髪の発毛促進や、脱毛の防止・予防等に優れた効果を有する養毛剤が提供される。

明 細 書

フェニルアセトニトリル誘導体及びこれを含有する養毛剤、皮膚外用剤

本出願は、2002年3月28日付け出願の日本国特許出願2002-92377号の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

[技術分野]

本発明は、フェニルアセトニトリル誘導体及びこれを含有する養毛剤、皮膚外用剤に関する。

[背景技術]

現在、禿や脱毛の原因としては、毛根、皮脂腺などの器官に於ける男性ホルモンの活性化、毛包への血流量の低下、皮脂の分泌過剰、過酸化物の生成などによる頭皮の異常が考えられている。このため、従来頭髮の発毛・育毛を促進し、脱毛を防止することを目的とした養毛剤（育毛剤、発毛促進剤などということもある）には前記の原因を取り除く、又は、軽減する作用を有する化合物又は組成物が一般に配合されている。

すなわち、現在、養毛剤に配合されている薬剤としては各種の作用を有する化合物あるいは生薬抽出物があり、それらが各種の組み合わせにおいて用いられている。その作用としては、血行促進作用、局所刺激作用、毛包賦活作用、抗男性ホルモン作用、抗脂漏作用などがある。血行促進作用を有する薬剤としては、センブリエキス、ビタミンE及びその誘導体、ニコチン酸ベンジルエステル等があり、局所刺激作用により血液循環を促進する薬剤としてはトウガラシチンキ、カンタリスチンキ、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド等がある。毛包賦活作用を有する薬剤としては、ヒノキチオール、プラセンタエキス、感光素、パントテン酸及びその誘導体等が用いられる。抗男性ホルモン作用を有する薬剤としては、エストラジオール、エストロンがある。抗脂漏作用を有する薬剤としてイオウ、チオキソロン、ビタミンB6等がある。

その他、フケの発生を防止するために角質溶解作用、殺菌作用を有するサリチル酸、

レゾルシン等が、頭皮の炎症を防止するためにグリチルリチン酸、メントール等が、さらには、毛包への栄養補給、酵素活性の賦活のためにアミノ酸、ビタミン、生薬エキスを配合される。一方、最近の特許においては、例えば D (L)-パントラクトン (特開平8-26942号公報)、2(1H)-ピリドン誘導体 (特開平8-20521号公報)、NG-ニトロ-L-アルギニン等 (特開平7-316023号公報)、3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体 (特開平7-316022号公報)、インドール誘導体 (特開平7-304736号公報) 等が発毛効果、育毛効果、脱毛予防効果等を有する薬剤として開示されている。

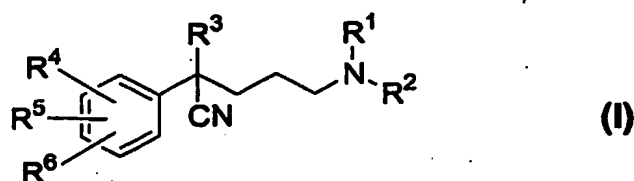
しかしながら、このような薬剤が配合されているにも関わらず、従来の養毛剤ではその効果は必ずしも充分なものではなかった。

[発明の開示]

本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的はヒトの頭髮の発毛促進、育毛など養毛効果に優れる化合物及びそれを有効成分とする養毛剤を提供することにある。

前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討を進めた結果、ある種のフェニルアセトニトリル誘導体が毛包細胞の増殖促進作用を有し、養毛剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明にかかる養毛剤は、下記一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする。

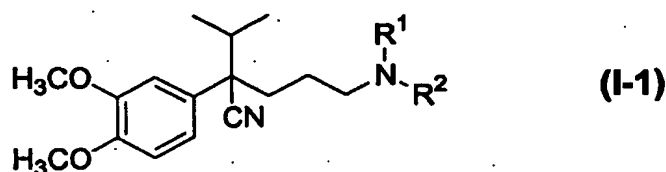


(一般式(I)中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アシル基である。また、 NR^1R^2 は3～7員の複素環であってもよい。

R^3 は C_{1-5} アルキル基である。

R^4 , R^5 , R^6 はそれぞれ水素原子又は C_{1-4} アルコキシ基を表す。)

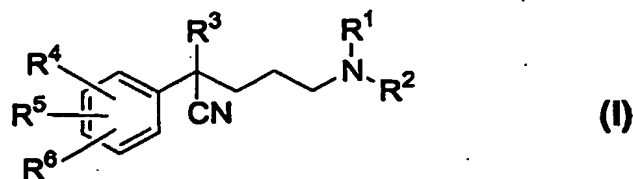
本発明の養毛剤において、前記フェニルアセトニトリル誘導体が下記一般式(I-1)で示されることが好適である。



(一般式(I-1)中、 R^1 , R^2 は前記一般式(I)の定義の通りである。)

また、 R^1 , R^2 の一方が水素原子又はアルキル基であり、他方がアルキル基であることが好適である。

本発明にかかる皮膚外用剤は、下記一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体又はその薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする。

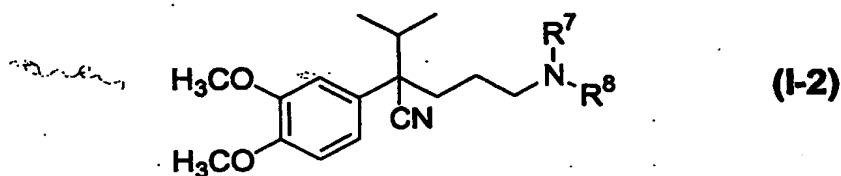


(一般式(I)中、 R^1 , R^2 はそれぞれ水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アシル基である。また、 NR^1R^2 は3~7員の複素環であってもよい。

R^3 は C_{1-5} アルキル基である。

R^4 , R^5 , R^6 はそれぞれ水素原子又は C_{1-4} アルコキシ基を表す。)

また、本発明にかかるフェニルアセトニトリル誘導体は、下記一般式(I-2)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩であることを特徴とする。



(一般式(I-2)中、 R^7 、 R^8 はそれぞれ水素原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{2-5} アルケニル基である。また、 NR^7R^8 は1個の窒素原子を含む3～7員の非芳香族複素環あるいは1～3個の窒素原子を含む5～7員のヘテロ芳香族環であってもよい。ただし、 R^7 、 R^8 の何れか一方が水素原子又はメチル基である場合、他方は C_{2-5} アルキル基又は C_{2-5} アルケニル基である。)

[発明を実施するための最良の形態]

本発明において、 R^1 、 R^2 はそれぞれ同一でも異なっても良く、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{1-10} アシル基であることができる。また、 NR^1R^2 は3～7員の複素環であってもよい。なお、一般式(I)又は(I-1)において、 R^1 、 R^2 の一方が水素原子又はアルキル基であり、他方がアルキル基であることが好ましく、さらには R^1 、 R^2 が共にアルキル基であることが好ましい。

R^1 、 R^2 において、 C_{1-10} アルキル基とは炭素数1～10の、好ましくは1～5の、直鎖もしくは分岐のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-エチルヘキシル、ヘプチル、ノニル、デシル等を挙げることができる。また、その一部あるいは全部が環状であってもよく、環状アルキル基としては例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 において、 C_{2-10} アルケニル基とは直鎖もしくは分岐の、少なくとも一つの2重結合を有する炭素数2～10の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えばビニル、アリル、メタリル、2-ペンテニル、2-ブテニル、ブレニル、3-オクテニル、4-デセニル等が挙げられる。また、その一部あるいは全部が環状であってもよく、環状アルケニル基としては、例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

R^1 , R^2 においてアシル基とは、水素原子、アルキル基、アリール基又はアルケニル基を有する総炭素数1～10のカルボニル基である。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、アクリロイル、ベンゾイル、トルオイル、シンナモイル等が挙げられる。

NR^1R^2 が形成する複素環とは、 R^1 , R^2 が結合している窒素原子を含む飽和又は不飽和の3～7員の複素環を意味する。なお、該複素環は、さらに窒素、酸素、硫黄から選ばれるヘテロ原子をそれぞれ1～2個含んでもよい。複素環としては、例えば、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環、ホモピペラジン環、ピペラジン環、モルホリン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環等が挙げられる。このうち、好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環である。

一般式(I)において、 R^3 は炭素数1～5の直鎖若しくは分岐状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル等を挙げることができる。また、その一部あるいは全部が環状であってもよく、環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基等が挙げられる。 R^3 として好ましくはイソプロピル基である。

また、一般式(I)において、 $R^4 \sim R^6$ はそれぞれ同一又は異なって、水素原子あるいは C_{1-4} アルコキシ基であることができる。 C_{1-4} アルコキシ基とは、炭素数1～4のアルキル基を有するオキシ基であり、該アルキル基は直鎖、分岐、環状何れでもよい。例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられるが、好ましくはメトキシである。

また、前記一般式(I-2)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体において、 R^7 , R^8 はそれぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{2-5} アルケニル基を表す。また、 NR^7R^8 は1個の窒素原子を含む3～7員の非芳香族複素環あるいは1～3個の窒素原子を含む5～7員のヘテロ芳香族環であってもよい。ただし、 R^7 , R^8 の何れか一方が水素原子又はメチル基である場合、他方は C_{2-5} アルキル基又は C_{2-5} アルケニル基である。一般式(I-2)において、 R^7 及び R^8 がアルキル基であ

ることが好ましい。

R^7 、 R^8 において、 C_{1-5} アルキル基とは炭素数1～5の直鎖若しくは分岐状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル等を挙げることができる。また、その一部あるいは全部が環状であってもよく、環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

R^7 、 R^8 においてアルケニル基とは直鎖もしくは分岐の、少なくとも一つの2重結合を有する炭素数2～5の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えばアリル、メタリル、2-ブテニル、プレニル等が挙げられる。また、その一部あるいは全部が環状であってもよく、環状アルケニルとしては、例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等が挙げられる。

NR^7R^8 が形成する非芳香族複素環とは、 R^7 、 R^8 が結合している窒素原子を含む飽和又は不飽和の3～7員の非芳香族複素環を意味する。なお、該非芳香族複素環にはさらに酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子をそれぞれ1～2個含んでいてもよい。非芳香族複素環としては、例えば、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環、モルホリン環等が挙げられる。このうち、好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環である。

NR^7R^8 が形成するヘテロ芳香族環とは、 R^7 、 R^8 が結合している窒素原子を含む5～7員のヘテロ芳香族環を意味する。なお、該ヘテロ芳香族環にはさらに窒素原子を1～2個含んでいてもよい。ヘテロ芳香族環としては、例えば、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、トリアゾール環等が挙げられる。このうち、好ましくはピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環である。

本発明の養毛剤、皮膚外用剤は、前記一般式(I)のフェニルアセトニトリル誘導体を含有することを特徴とする。

特許第2569088号公報、特開昭62-167752号公報、特公平4-49538号公報、特開平3-291261号公報等には、カルシウム拮抗作用やセロトニン結合作用を有し、冠動脈性心疾患や高血圧などの治療剤として有用なフェニルアセトニトリル誘導体が記載されている。また、特公表平4-500067公報には抗

ガン剤の耐性破壊に効果があるフェニルアセトニトリル誘導体が記載されている。

しかしながら、上記の何れにおいても、本発明の一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体に養毛効果があることは記載されておらず、皮膚外用剤への適用もなされていない。

本発明の養毛剤、皮膚外用剤に含まれるフェニルアセトニトリル誘導体(I)のうち、ひとつの好適な例として前記一般式(I-1)で示される化合物が挙げられる。

また、フェニルアセトニトリル誘導体(I)のうち、前記一般式(I-2)の化合物はこれまで報告されておらず、新規な化合物である。

本発明の一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体には1つ以上の不斉中心が存在することがある。本発明においては、これらの不斉炭素に基づくエナンチオマー、ジアステレオマーまたはそれらの混合物であることができる。また、配座異性体及び幾何異性体等のその他の異性体が存在する場合には、これらも本発明に包含される。

また、本発明の効果を発揮する限りにおいて、上記 R^1 、 R^2 におけるアルキル基、アルケニル基、及び3～7員複素環は、その置換可能な位置に置換基を1つ以上、例えば1～5個有することができる。置換基としては、 C_{3-8} シクロアルキル、水酸基、メルカプト、シアノ、カルバモイル、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、 $-(OA^1)_n-OA^2$ [A^1 は C_{1-4} アルキレン、 A^2 は C_{1-4} アルキル、 n は0～3の整数]で示される基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、エトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシ等)、フェノキシ、ハロゲンフェノキシ(例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブロモフェノキシ等)、 C_{1-4} アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、フェニルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 C_{1-10} ハロアルキル(例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等)、ホルミル、 C_{1-5} アルカノイル(例えばアセチル等)、ベンゾイル等が挙げられる。

また、非置換又は置換アミノ、すなわち C_{1-6} アルカノイルアミノ（例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等）、 C_{1-30} アルキルアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ノニルアミノ、デシルアミノ、ウンデシルアミノ、ドデシルアミノ、トリデシルアミノ、テトラデシルアミノ、ペンタデシルアミノ、ヘキサデシルアミノ、ヘプタデシルアミノ、オクタデシルアミノ、ノナデシルアミノ、イコシルアミノ、ヘニコシルアミノ、ドコシルアミノ、トリコシルアミノ、テトラコシルアミノ、ペンタコシルアミノ、ヘキサコシルアミノ、ヘプタコシルアミノ、オクタコシルアミノ、ノナコシルアミノ、トリアコンチルアミノ等、これらのアルキル基は水酸基で置換されていてもよい）、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ、*N*-メチル-*N*-プロピルアミノ等）なども挙げられる。

さらに、置換基として5又は6員の複素環基も挙げられる。このような複素環基としては、酸素、硫黄および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1〜4個含む、非置換又は置換の複素環基が挙げられる。例えば、ピロリジル、ピペリジル、モルホリノ、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、1、2、3-または1、2、4-トリアゾリル、1Hまたは2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イミダキノリル、インドリル等が挙げられる。これら5又は6員の複素環基は、通常 C_{1-2} の炭化水素基に置換している。置換の複素環基としては、1〜4個の置換基を有するものが挙げられ、このような置換基としては、例えばハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨード等）、 C_{1-4} アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）および、ハロゲンフェノキシ（*o*-、*m*-、または*p*-クロロフェノキシ、*o*-、*m*-、または*p*-ブロモフェノキシ等）等が挙げられる。

また、上記 R^7 、 R^8 におけるアルキル基、アルケニル基、非芳香族複素環及びヘテロ芳香族環も、その置換可能な位置に置換基を1つ以上、例えば1〜5個持つことが

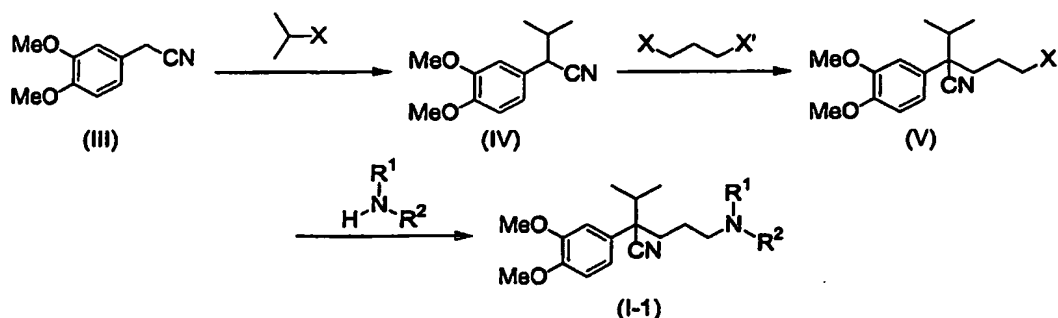
できる。置換基としては、水酸基、メルカプト、シアノ、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 C_{1-4} アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2-メトキシエトキシ等）、 C_{1-4} アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）、 C_{1-4} アルキルスルフィニル（例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等）、 C_{1-10} ハロアルキル（例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等）等が挙げられる。

また、非置換又は置換アミノ、すなわち C_{1-6} アルカノイルアミノ（例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等）、 C_{1-10} アルキルアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ノニルアミノ、デシルアミノ等、これらアルキル基は水酸基で置換されていてもよい）、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ等）などが挙げられる。

化合物(I)は、公知の反応を用いて製造することができる。以下、化合物(I-1)を例としてその代表的な合成方法を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の製造方法においては、 R^1 、 R^2 を適宜 R^7 、 R^8 に読み替えることができる。また、特に明記しない限り R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 は上記定義の通りである。また、化合物を光学活性体として得るためには、光学活性な原料、試薬又は触媒等を用いればよく、また、適切な段階で、クロマトグラフィー、分別再結晶等の分離操作を行えばよい。また、配座異性体及び幾何異性体が存在する場合には、原料、反応条件の適切な選択、及び分離操作を行なうことで、純粋な配座異性体及び幾何異性体を得ることができる。また、官能基が分子内に存在し、この官能基が反応の妨害となる、あるいはその恐れのある場合には、適切な保護基を用いて効率的に反応を進行させることが好ましい。保護基の利用は、例えば、Theodora W. Greene、Peter G. M. WutsによるProtective Groups in Organic Synthesis等に従って実施できる。また、特に

問題のない限り、各反応の条件や各工程の順序を変更することも可能であり、より適切な方法を選択することができる。

スキーム 1



化合物(I-1)は例えば、スキーム1の反応式のように、ジメトキシフェニルアセトニトリル(III)を2-置換プロパンと反応させて化合物(IV)とし、これと1,3-ジ置換プロパンとを反応させて化合物(V)とした後、アミンと反応させることにより合成することができる。ここでX、X'はそれぞれ同一であっても異なっても良い脱離基を表し、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メシル基、トシル基などである。X、X'の定義は別に明記しない限り以下同じである。

ジメトキシフェニルアセトニトリル(III)との反応で用いる2-置換プロパンとしては、例えば2-クロロプロパン、2-ブロモプロパン、2-ヨードプロパン等を用いることができる。反応は、通常、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等の塩基存在下、無溶媒下、あるいは溶媒存在下にて行なうことができる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常-15℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、テトラヒドロフラン中、化合物(III)と臭化イソプロピルをナトリウムアミド存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

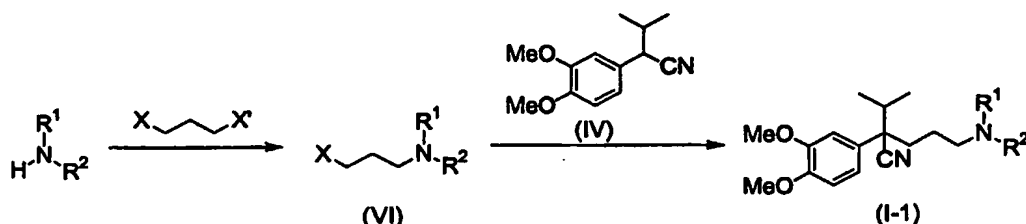
化合物(IV)との反応で用いられる1,3-ジ置換プロパンとしては、例えば1-クロロ-3

-ヨードプロパン、1-ブロモ-3-ヨードプロパン、1-ブロモ-3-クロロプロパン、1,3-ジクロロプロパン、1,3-ジブロモプロパン、1,3-ジヨードプロパン等を用いることができる。反応は、通常、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等の塩基存在下、無溶媒下、あるいは溶媒存在下にて行なうことができる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常-15℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、トルエン中、化合物(IV)と1-クロロ-3-ヨードプロパンをナトリウムアミド存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

化合物(V)とアミン NR^1R^2 との反応は、通常、塩基の存在下を実施される。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基あるいはブチルリチウム等の有機塩基が用いられる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、N,N-ジメチルアセトアミド中、化合物(V)とアミンを炭酸カリウム存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

また、化合物(I-1)は、スキーム2に示すように、アミン NR^1R^2 と1,3-ジ置換プロパンとから得られる化合物(VI)と化合物(IV)とを反応させることによっても合成することができる。

スキーム2

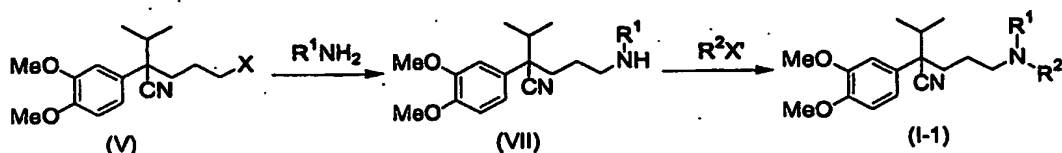


アミン NR^1R^2 と1,3-ジ置換プロパンとの反応は通常、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基あるいはブチルリチウム等の有機塩基存在下、無溶媒下、あるいは溶媒存在下にて行なうことができる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常 0°C から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、N,N-ジメチルアセトアミド中、アミンと1-クロロ-3-ヨードプロパンを炭酸カリウム存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

化合物(VI)と化合物(IV)との反応は前述の化合物(IV)と1,3-ジ置換プロパンとの反応に準じて行なえばよく、すなわち、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等の塩基存在下、無溶媒下、あるいは溶媒存在下にて行なうことができる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常 -15°C から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、トルエン中、化合物(IV)と化合物(VI)をナトリウムアミド存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

また、化合物(V)から化合物(I-1)を合成する方法はスキーム3に示す反応経路でも行うことができる。

スキーム3



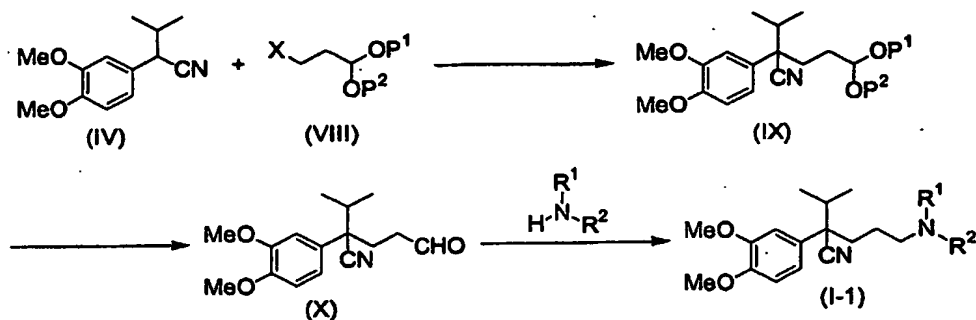
化合物(V)とモノアルキルアミンとの反応は前述の化合物(V)とアミンとの反応に準じて行なうことができる。すなわち、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基あるいはブチルリチウム等の有機塩基存在下、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の溶媒中にて反応を行なう。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、N,N-ジメチルアセトアミド中、化合物(V)とモノアルキルアミンを炭酸カリウム存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

化合物(VII)と置換アルキルとの反応は、通常、塩基存在下にて、無溶媒下、もしくは溶媒下において実施される。この反応に用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基あるいはブチルリチウム等の有機塩基などがある。溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等がある。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、N,N-ジメチルアセトアミド中、化合物(VII)と臭化アルキルを炭酸カリウム存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

また、化合物(IV)から化合物(I-1)を合成する方法はスキーム4に示す反応経路で

も行うことができる。

スキーム 4



化合物(IV)と化合物(VIII)との反応は、通常、塩基存在下にて実施される。ここで P¹、P²はそれぞれ同一でも異なっても良いカルボニル保護基を表し、例えば、低級アルキル基などが挙げられる。また、P¹とP²とが一緒になってC₂₋₆アルキレン基を形成していてもよい。塩基としては金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等を用いることができ、無溶媒下、もしくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の溶媒下にて行われる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常-15℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、トルエン中、化合物(I V)と化合物(VIII)をナトリウムアミド存在下、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

化合物(IX)の脱保護による化合物(X)の合成は、通常、酸触媒下において実施される。酸触媒としては塩酸、硫酸、硝酸、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化鉄、トリフルオロボラン等の無機酸、シュウ酸、テトライソプロポキシチタン等の有機酸などがある。この反応は通常、無溶媒下、または溶媒下にて実施され、溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスル

ホキシド等の溶媒下にて行われる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、アセトン中、化合物(IX)とシュウ酸を混合し、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

化合物(X)とアミンとの還元的アミノ化による化合物(I-1)の合成は、通常、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウムなどの還元剤存在下にて実施される。溶媒としては、メタノール、エタノール等アルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の溶媒下で行われる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物、試薬に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。具体的には、例えば、メタノール中にて化合物(X)とアミンを混合し、これにシアノ化水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加え、室温から還流温度にて反応させることにより目的を達する。

上記の各反応において、必要であれば触媒、ハロゲン交換剤、pH調製剤、共溶媒等を逐次添加することができる。なお、上記の各反応式において用いられている原料化合物は商業上入手可能であるか、あるいは公知の方法を用いて適切な原料から合成することができる。

本発明において、化合物(I)は、必要に応じて酸付加塩とすることができる。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。これらの塩は通常の方法により容易に製造することができる。

化合物(I)は、その作用機序は明らかではないが、優れた毛包細胞増殖活性化作用を有するので、ヒトの頭髮の発毛促進、育毛、脱毛防止を目的とした養毛剤(育毛剤、発毛促進剤等を包含する概念である)として有用であり、これを頭皮に塗布することにより、脱毛の治療、改善、予防をはかることができる。

化合物(I)を含有する本発明にかかる養毛剤は、いわゆる男性型脱毛症や男性ホルモモン性脱毛といわれる薄毛や脱毛のほか、円形脱毛症、斑禿性脱毛症、脂漏性脱毛症

等の病的脱毛症に適用することができる。化合物(I)の使用量としては、性別、年齢、脱毛や薄毛等の程度等によって適宜決定されるべきものであるが、通常、0.01~20mg/cm²を成人一人当たり一日一回、または数回に分けて頭皮に塗布又は散布する。

本発明の養毛剤は、発毛促進、育毛、脱毛予防等の養毛効果を目的とした医薬品、医薬部外品あるいは化粧品用の外用製剤として用いることができ、その剤型は本発明の効果を発揮できる剤型であれば任意に選択することができる。例えば、トニック、ローション、乳液、クリーム、軟膏、ジェル、エアゾール、スプレー、ムース等が挙げられる。また、その製品形態も、発毛促進剤、育毛料、頭皮トリートメント、ヘアトニック、シャンプー、リンス、ヘアパック、ヘアローション、コンディショナー、スカルプトリートメント等、任意の形態をとることができる。

本発明の養毛剤、皮膚外用剤中における化合物(I)の配合量は、本発明の効果を損なわない限り特に限定されないが、通常は0.001~20質量%、好ましくは0.01~5質量%である。配合量が少なすぎると本発明の効果が十分発揮されないことがあり、多すぎる場合には製剤上好ましくない場合がある。なお、本発明においては、化合物(I)の2種以上を組み合わせ使用してもよい。

本発明の養毛剤、皮膚外用剤中には化合物(I)の他に、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野で通常使用される成分を必要に応じて配合することができる。例えば、薬効成分としては、血行促進作用を有する薬剤として、センブリエキス、ビタミンE及びその誘導体、ニコチン酸ベンジルエステル等のニコチン酸エステル類などが挙げられる。局所刺激作用により血液循環を促進する薬剤としてはトウガラシチンキ、カンタリスチンキ、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド等が挙げられる。毛包賦活作用を有する薬剤としては、ヒノキチオール、プラセンタエキス、感光素、パントテン酸及びその誘導体等が挙げられる。抗男性ホルモン作用を有する薬剤としては、エストラジオール、エストロン等のホルモン剤などが挙げられる。抗脂漏作用を有する薬剤としては、イオウ、チオキソロン、ビタミンB₆等が挙げられる。

その他、フケの発生を防止するために角質溶解作用、殺菌作用を有するサリチル酸、レゾルシン等が挙げられ、頭皮の炎症を防止するためにはグリチルリチン酸及びその誘導体、メントール等が、さらには、毛包への栄養補給、酵素活性の賦活のためにセ

リン、メチオニン、アルギニン等のアミノ酸類、ビオチン等のビタミン類、生薬エキス等が挙げられる。

また、アルテア、ヨクイニン、ペパーミント、ヨウテイ、トウガラシ、アロエ、クコ、ヨモギ、イネ、マンケイシ、マンネンロウ、コッサイホ、エニシダ、リンドウ、タンジン、ヘチマ、キキョウ、マツ、クジン、トウキ、ベニバナ、メギ、ビンロウジ、ユーカリ、カゴソウ、モクツウ、ゴシツ、サイコ、チャ、カンゾウ、ホップ、キク、セネガ、ゴマ、センキュウ、カシュウ、カッコン、マイカイカ、サフラン、ローズマリー、ジオウ、ゼニアオイ等の植物抽出物を配合することもできる。

また、アルコキシカルボニルピリジンN-オキシド、塩化カルプロニウム、アセチルコリン誘導体等の血管拡張剤、セファランチン等の皮膚機能亢進剤、ヘキサクロロフェン、ベンザルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、ウンデシレン酸、トリクロロカルバニド、ビチオノール等の抗菌剤、亜鉛及びその誘導体、乳酸又はそのアルキルエステル、クエン酸等の有機酸類、トラネキサム酸等のプロテアーゼ阻害剤等を配合することもできる。また、その他の薬効成分も配合可能である。

また、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール類、高級脂肪酸、高級アルコール、炭化水素油、天然油脂、エステル油、シリコーン油等の油分、界面活性剤、香料、キレート剤、1,3-ブチレングリコール、ヒアルロン酸及びその誘導体、マルチトール、アテロコラーゲン、乳酸ナトリウム等の保湿剤、マルメロ粘質物、カルボキシビニルポリマー、キサントガム等の増粘剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素、水、安定化剤、粉末成分、水溶性高分子化合物、皮膜剤等も配合することができる。

以下、具体例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、配合量、濃度は特に指定のない限り、質量%で示した。

試験例1 不死化ヒト外毛根鞘細胞増殖促進活性試験

(1) 不死化ヒト外毛根鞘細胞

Keratinocyte-SFM培地 (Gibco BRL) に付属のサプリメントを添加した培地を用い、コラーゲンで表面をコートしたディッシュで培養した。セミコンフルエントな状態まで細胞を培養した後、0.05%トリプシン/PBS(-)で細胞を剥がし、継代培養を行った。

30～40代目の細胞を増殖の検討に使用した。

(2) サンプルの調製

下記被験化合物をそれぞれ蒸留水で溶かし、10mM溶液とし、ミリポアフィルターにて滅菌した。この水溶液をKBMで所定の濃度に希釈してサンプルとして細胞に添加した。

被験化合物

実施例 2 1 : 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-

5-[メチル(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル塩酸塩

実施例 2 2 : (R)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-

5-(メチルアミノ)ペンタンニトリル塩酸塩

実施例 2 3 : (R)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-

5-[メチル(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル塩酸塩

(3) 不死化ヒト外毛根鞘細胞増殖促進活性の評価

不死化ヒト外毛根鞘細胞を増殖培地KGM（三光純薬、CC-3111）を用いてマイクロプレート（イワキ、24穴）に播種し（20000cells/well）、37℃で1日培養した。各ウェルを基礎培地KBM（三光純薬、CC-3101）で1回洗浄した後、各サンプルを添加したKBMに交換してさらに2日間培養した。 $[^3\text{H}]$ thymidine（アマシャム・ファルマシア・バイオテク社、TRK758、終濃度20 $\mu\text{Ci/ml}$ ）を添加し、3時間37℃で培養した後、0.25%トリプシン/PBS(-)で細胞を剥がし、ガラスフィルター（Watmann、GLC）上に細胞を回収した。細胞に取り込まれなかった $[^3\text{H}]$ thymidineを蒸留水で洗浄除去した後、フィルターを風乾し、放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

(4) 結果

試料濃度 10^{-9} ～ 10^{-13}M の各化合物サンプルを添加した実験において、薬物添加群の放射活性の取り込み量を陰性対照培地（KBM+dH₂O）での取り込み量を100%として不死化ヒト外毛根鞘細胞増殖活性を評価した。その結果を表1に示す。

表 1

| 被験化合物 | 濃度 | [³ H]thymidine取り込み量 |
|-------|---------------------|---------------------------------|
| 陰性対照 | - | 100% |
| 実施例21 | 10 ⁻⁹ M | 151% |
| 〃 | 10 ⁻¹⁰ M | 143% |
| 〃 | 10 ⁻¹¹ M | 160% |
| 〃 | 10 ⁻¹² M | 114% |
| 〃 | 10 ⁻¹³ M | 118% |
| 実施例22 | 10 ⁻⁹ M | 105% |
| 〃 | 10 ⁻¹⁰ M | 98% |
| 〃 | 10 ⁻¹¹ M | 111% |
| 〃 | 10 ⁻¹² M | 135% |
| 〃 | 10 ⁻¹³ M | 153% |
| 〃 | 10 ⁻¹⁴ M | 160% |
| 実施例23 | 10 ⁻⁹ M | 115% |
| 〃 | 10 ⁻¹⁰ M | 106% |
| 〃 | 10 ⁻¹¹ M | 107% |
| 〃 | 10 ⁻¹² M | 117% |
| 〃 | 10 ⁻¹³ M | 114% |
| 〃 | 10 ⁻¹⁴ M | 125% |

上記表 1 から明らかなように、本発明にかかるフェニルアセトニトリル誘導体は不
死化ヒト外毛根鞘細胞の増殖促進活性を示し、養毛剤として有用であることが理解さ
れる。

試験例 2 人工ヒト毛球部細胞増殖促進活性試験

(1) 初代外毛根鞘培養細胞の調製

ヒトの美容整形手術により入手した頭皮から単離した単離毛包の毛球部を切除した後、1000unit/ml dispase + 0.2% collagenase を含む Keratinocyte-SFM 培地(GibcoBRL:11965-011)中で、37℃で30分間酵素処理した後、注射針(27G)の先を用いて、結合毛根鞘などの余分な毛包間葉系組織を取り除き、コラーゲンコーティングした培養器の培養部中に静置して、抗菌剤を含むKeratinocyte-SFM培地中で、explant culture を行った。培養約1週間後に細胞の増殖が確認できた時点で、培地を交換した。サブコンフルエントまで増殖した細胞を、PBS(-)+0.05%trypsin で37℃で3分間処理した後、等量以上のPBS(-)+0.1%trypsin inhibitor(Sigma)で反応を停止させ、遠心分離(1200rpm X 5min)によって細胞を回収した。回収した細胞をPBS(-)に再懸濁した後、遠心分離(1200rpm X 5min)によって、細胞を回収し、細胞の洗浄を行った。洗浄した細胞をセルバンカーII(ダイアヤトロン社:ZCB-201(100))を用いて、液体窒素中で凍結保存を行い、初代外毛根鞘培養細胞を得た。

(2) 初代培養毛乳頭細胞の調製

ヒトの美容整形手術により入手した頭皮から単離した単離毛包から切除して得た毛球部から、注射針(27G)の先を用いて、毛乳頭部分を実体顕微鏡下で単離し、コラーゲンコーティングした培養器の培養部中に静置して、抗菌剤を含む10%FBS添加DMEM培地(GibcoBRL:11965-092)中で、explant culture を行った。培養約2週間後に細胞の増殖が確認できた時点で培地を交換した。サブコンフルエントまで増殖した細胞を、PBS(-)+0.05%trypsin で37℃で3分間処理した後、等量以上のPBS(-)+0.1%trypsin inhibitor(Sigma)で反応を停止させ、遠心分離(1200rpm X 5min)によって細胞を回収した。回収した細胞を、PBS(-)に再懸濁した後、遠心分離(1200rpm X 5min)によって細胞を回収し細胞の洗浄を行った。洗浄した細胞をセルバンカーII(ダイアヤトロン社:ZCB-201(100))を用いて、液体窒素中で凍結保存を行い、初代毛乳頭培養細胞を得た。

(3) 本人工毛球部の製造

上記により得られた初代毛乳頭培養細胞を、Type I collagen コートした75cm²

培養フラスコ中、10% FBS 添加 DMEM (GibcoBRL:11965-092) 培地で3回継代培養 (37°C、5% CO₂) し、セルバンカーII (ダイアヤトロン社: ZCB-201(100)) を用いて、液体窒素中で凍結保存を行った (DPc)。

また、上記により得られた初代外毛根鞘細胞を、Type I collagen コートした 75 cm² 培養フラスコ中、Keratinocyte-SFM (GibcoBRL:11965-011) 培地で3回継代培養 (37°C、5% CO₂) し、セルバンカーII (ダイアヤトロン社: ZCB-201(100)) を用いて、液体窒素中で凍結保存を行った (ORS c)。

凍結保存した DPc および ORS c を解凍し、氷冷した Keratinocyte-SFM 培地で洗浄後、Keratinocyte-SFM(+) 培地 [Keratinocyte-SFM 培地に、5ng/mL 上皮成長因子、5 μl/mL ウシ脳下垂体抽出液を補充したもの] に分散させ、血球計算板を用いてそれぞれの細胞密度を計測した。次いで、それぞれの細胞の細胞密度を、 5×10^4 Cells/ml に調整後、氷冷下、等量ずつ混合した。混合した細胞懸濁液 Keratinocyte-SFM(+) 培地を、80 μl ずつ、スミロニセルタイト スフェロイド 96 U プレート (Sumitomo Bakelit co., 製) の各ウェルに播種し、2日間培養 (37°C、5% CO₂) し、DPc の細胞集塊の周囲に ORS c が細胞接着した状態に細胞選別された本人工毛球部を、1ステップ法で製造した。

(4) 被験薬剤の添加及び活性測定

被験薬剤を含む William's E(+) 培地 [10 μg/ml トランスフェリン、10ng/ml ハイドロコルチゾン、10 μg/ml インスリン、10ng/ml sodium selenite を補充] を、80 μl ずつ各ウェルに添加し、37°C、5% CO₂ 下で、2日間さらに培養を行った。

被験薬剤含有 William's E(+) 培地は、被験薬剤を 10^{-9} M 又は 10^{-11} M の濃度でエタノールに溶解したものを William's E(+) 培地に 0.2% ずつ添加して調製した。従って、各ウェルにおける被験物質の終濃度は、それぞれ 10^{-12} M 又は 10^{-14} M、エタノールの終濃度は何れも 0.1% であった。

また、陰性コントロールとして、エタノール 0.2% を含む William's E(+) 培地を 80 μl 添加した (エタノールの終濃度 0.1%)。

培養後、アラマブルー (Biosource: DAL1100)、Keratinocyte-SFM 培地、William's E(+) 培地を、それぞれ、2:1:1 (容量比) の割合で混合し、37°C に温めた後、40 μl ずつ、各ウェルに添加し、37°C で6時間の反応を行った。反応終了後、

各ウェルから100 μ l ずつ反応液を採取し、蛍光測定用白色96穴プレート (Opaque Plate) (Coster:3912)の各ウェルに分注した。

各ウェルの蛍光強度を、励起波長544nm、蛍光波長590nmに設定した、Labsystems Fluoroskan II (大日本製薬社)で測定し、細胞を培養していない反応液(培地そのもの)の蛍光強度を差し引いて、これを各条件下での呼吸量として求めた。相対呼吸量(%)を、下記の計算式により算出した。

$$\text{相対呼吸量}(\%) = [\text{呼吸量(被験薬剤)}] / [\text{呼吸量(陰性コントロール)}] \times 100$$

相対呼吸量を指標として、人工毛球部の細胞増殖促進効果を判定した。判定は以下の基準で行った。

- : 効果がなし(相対呼吸量102%未満)
- ± : 弱い効果が認められる(102%以上105%未満)
- +
- ++ : 強い効果が認められる(110%以上115%未満)
- +++ : 非常に強い効果が認められる(115%以上)

(5) 結果

表 2

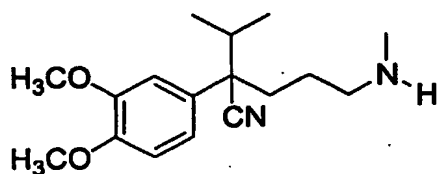
| 実施例No. | 判定 |
|--------|-----|
| 4 | +++ |
| 5 | + |
| 6 | + |
| 7 | + |
| 8 | ++ |
| 9 | + |
| 12 | + |
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | ++ |

| | |
|-----|-----|
| 1 8 | +++ |
| 2 4 | ± |
| 2 5 | ++ |
| 2 6 | + |
| 2 7 | + |
| 2 8 | ++ |

上記表2から明らかなように、本発明にかかるフェニルアセトニトリル誘導体は人工毛球部を用いた試験においても細胞増殖促進活性を示し、養毛剤として有用であることが示唆された。特に、実施例8、17、25及び28では強い効果が認められ、実施例4及び18では非常に強い効果が認められた。

実施例1

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの合成



(1) 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-3-メチルブチロニトリルの合成

3,4-ジメトキシアセトニトリル17.70g (100mmol) を無水テトラヒドロフラン100ml に溶解し、氷冷攪拌下、ナトリウムアミド4.68g (120mmol) を分割して添加した。30分攪拌した後、2-ブロモプロパン14.76g (120mmol) を滴下し、60℃加熱下1時間攪拌した。原料消失を確認後、メタノールを少量添加して過剰のナトリウムアミドを分解し、溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルで抽出した後、液性が中性になるまで水で洗浄した。有機層を1PS濾紙でろ過した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-3-メチルブ

チロニトリル17.8g (81mmol, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 1.05 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.00-2.15 (1H, m), 3.59 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.76-6.86 (3H, m).

(2) 5-クロロ-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリルの合成

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-3-メチルブチロニトリル10.16g (50mmol) を無水トルエン80mlに溶解し、攪拌下、ナトリウムアミド3.90g (100mmol) を分割して添加した。120°Cにて2時間加熱還流した後、80°Cに冷却し、1-クロロ-3-ヨードプロパン15.33g (75mmol) を添加し、80°Cで1時間攪拌した。原料消失を確認後、メタノールを少量添加して過剰のナトリウムアミドを分解し、溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、液性が中性になるまで水で洗浄した。有機層を1PS濾紙でろ過した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-クロロ-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリル12.03g (41mmol, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.82 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.38-1.54 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.00-2.30 (3H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.82-6.96 (3H, m).

(3) 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの合成

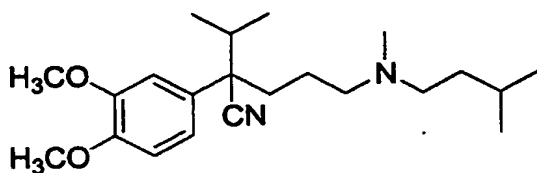
5-クロロ-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリル10.40g (35mmol) を無水エタノール50mlに溶解し、炭酸カリウム14.50g (105mmol)、30%メチルアミンのメタノール溶液18.00g (175mmol)、ヨウ化ナトリウム0.50gを加えた後、封管し、100°Cで72時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出し、液性が中性になるまで水で3回洗浄した。有機層に2N塩酸50mlを加え酸性とした後、水層を回収した。さらに3回2N塩酸で抽出した後、水層を合わせ、氷冷下、48%水酸化ナトリウム水溶液で液性を塩基性にした後、酢酸エチル50mlにて3回抽出した。有機層を1PS濾紙でろ過した後、溶媒を留去し、2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル7.36g (25mmol, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.14-1.23

(1H, m), 1.54-1.61 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.08 (1H, sept, $J=6.5\text{Hz}$), 2.14-2.22 (1H, m), 2.27 (1H, br-s), 2.37 (3H, s), 2.51-2.61 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.83-6.6.87 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

実施例 2

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[N-メチル-N-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリルの合成



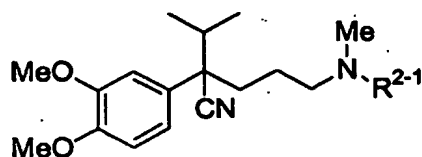
2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル 2.03g (7.0mmol) をジメチルホルムアミド7mlに溶解し、炭酸カリウム1.45g (10.5mmol) を加え、室温で10分間攪拌した後、イソペンチルブロミド1.59g (10.5mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタンで抽出し、液性が中性になるまで水で洗浄した。有機層を1PS濾紙でろ過した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[N-メチル-N-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル1.84g (5.1mmol, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10-1.19 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.25-1.32 (2H, m), 1.46-1.57 (2H, m), 1.84 (1H, dt, $J=4.4, 12.2\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.03-2.34 (6H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

実施例 3～10

実施例 2 において、イソペンチルブロミドに代え、下記表 2 のようなハロゲン化アルキルを使用することにより、実施例 3～10 の化合物が製造できる。なお、表中、Ms はメシル基を表す。

表 2



| 実施例 | R ²⁻¹ | ハロゲン化アルキル |
|-----|------------------|----------------|
| 3 | -Me | MeI |
| 4 | -Et | EtBr |
| 5 | - <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -PrBr |
| 6 | - <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -PrBr |
| 7 | - <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -BuBr |
| 8 | - <i>i</i> -Bu | <i>i</i> -BuBr |
| 9 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 10 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |

実施例 3～10 の¹H-NMR ケミカルシフト値を下記に示す。

実施例 3

¹H-NMR (δ, CDCl₃) : 0.79 (3H, d, *J*=6.8Hz), 1.09-1.18 (1H, m), 1.20 (3H, d, *J*=6.8Hz), 1.49-1.57 (1H, m), 1.89 (1H, dt, *J*=4.4, 12.8Hz), 2.09 (1H, sept, *J*=6.8Hz), 2.12 (6H, s), 2.08-2.21 (2H, m), 2.28 (1H, dt, *J*=12.2, 7.3Hz), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 6.92-6.96 (1H, m).

実施例 4

¹H-NMR (δ, CDCl₃) : 0.79 (3H, d, *J*=6.8Hz), 1.00 (3H, t, *J*=6.8Hz), 1.11-1.20 (1H, m), 1.19 (3H, d, *J*=6.8Hz), 1.50-1.58 (1H, m), 1.86 (1H, dt, *J*=4.4, 12.2 Hz), 2.09 (3H, s), 2.03-2.16 (2H, m), 2.21-2.37 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.84-6.86 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

实施例 5

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.07-1.21 (1H, m) 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.36-1.57 (3H, m), 1.85 (1H, dt, $J=4.4$, 12.7 Hz), 2.09 (3H, s), 2.03-2.34 (6H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 6.91-6.96 (1H, m).

实施例 6

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.06-1.18 (1H, m) 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.45-1.56 (1H, m), 1.86 (1H, dt, $J=4.4$, 12.7Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.31 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, sept, $J=6.3\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 6.92-6.94 (1H, m).

实施例 7

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08-1.22 (1H, m) 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.23-1.30 (2H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.85 (1H, dt, $J=4.4$, 12.7Hz), 2.03-2.34 (6H, m), 2.09 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

实施例 8

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.85 (6H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.06-1.17 (1H, m) 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.43-1.61 (1H, m), 1.68 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dt, $J=4.4$, 12.2Hz), 1.95 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.05-2.28 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

实施例 9

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08-1.19 (1H, m), 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.47-1.57 (1H, m), 1.87 (1H, dt, $J=4.4$, 12.2Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.27-2.53 (4H, m), 3.44-3.50 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

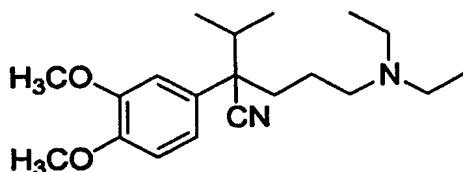
实施例 10

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10-1.19 (1H, m) 1.19 (3H, d, $J=$

6.8Hz), 1.46-1.57 (1H, m), 1.86 (1H, dt, $J=4.4, 12.7\text{Hz}$), 2.07 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.08-2.17 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.27-2.40 (2H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.50-3.59 (6H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

実施例 1 1

2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-(N, N-ジエチルアミノ)-ペンタンニトリルの合成



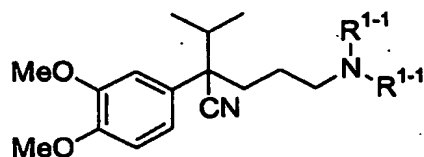
5-クロロ-2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリル1.00g (3.4mmol) をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム1.74g (12.6mmol)、ジエチルアミン0.92g (12.6mmol)、ヨウ化ナトリウム0.05gを加え、100℃で72時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出し、液性が中性になるまで水で3回洗浄した。有機層を1PS濾紙でろ過した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-(N, N-ジエチルアミノ)-ペンタンニトリル1.08g (3.3mmol, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.95 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.08-1.21 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.45-1.57 (1H, m), 1.85 (1H, dt, $J=4.7, 12.8\text{Hz}$), 2.03-2.15 (2H, m), 2.32-2.49 (6H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

実施例 1 2 ~ 1 8

実施例 1 1 において、ジエチルアミンに代え、下記表 3 のようなジアルキルアミンを使用することにより、それぞれ実施例 1 2 ~ 1 5 の化合物が製造できる。

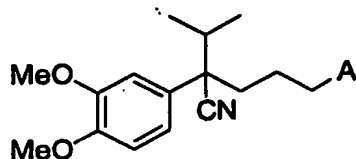
表 3



| 実施例 | R ¹⁻¹ | ジアルキルアミン |
|-----|------------------|------------------------------|
| 12 | - <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr ₂ NH |
| 13 | - <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr ₂ NH |
| 14 | - <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Bu ₂ NH |
| 15 | - <i>i</i> -Bu | <i>i</i> -Bu ₂ NH |

また、実施例 11 において、ジエチルアミンに代え、下記表 4 のような環状アミンを使用することにより、それぞれ実施例 16 ~ 18 の化合物が製造できる。

表 4



| 実施例 | A | 環状アミン |
|-----|---|-------|
| 16 | | |
| 17 | | |
| 18 | | |

実施例 12 ~ 18 の ¹H-NMR ケミカルシフト値を下記に示す。

实施例 1 2

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.83 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06-1.17 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.31-1.54 (5H, m), 1.83 (1H, dt, $J=4.4$, 12.8Hz), 2.07 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.08-2.16 (1H, m), 2.24 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.25 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.34 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

实施例 1 3

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.93 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.01-1.13 (1H, m), 1.18 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.36-1.50 (1H, m), 1.84 (1H, dt, $J=4.4$, 12.7Hz), 2.06 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.07-2.16 (1H, m), 2.26-2.45 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

实施例 1 4

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.88 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06-1.38 (9H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.42-1.54 (1H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.21-2.39 (6H, m), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

实施例 1 5

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.83 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.85 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.99-1.11 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.38-1.51 (1H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.80 (1H, dt, $J=4.4$, 12.2Hz), 1.90-2.00 (4H, m), 2.08 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.18-2.27 (3H, m), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m).

实施例 1 6

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11-1.25 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51-1.64 (1H, m), 1.68-1.80 (4H, m), 1.89 (1H, dt, $J=4.4$, 12.8Hz), 2.08 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.15 (1H, dt, $J=4.4$, 13.1Hz), 2.28-2.51 (6H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.82-6.87 (2H, m), 6.91-6.96 (1H, m).

实施例 1 7

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10-1.20 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.36-1.43 (2H, m), 1.46-1.62 (5H, m), 1.83 (1H, dt, $J=4.4, 12.8\text{Hz}$), 2.04-2.14 (2H, m), 2.16-2.32 (6H, m), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.82-6.85 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m).

実施例 18

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.09-1.20 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.46-1.63 (9H, m), 1.86 (1H, dt, $J=4.4, 12.3\text{Hz}$), 2.02-2.16 (2H, m), 2.35-2.58 (6H, m), 3.89 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.82-6.87 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

実施例 19

(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの調製

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル 5.80g (20.0mmol) をイソプロパノール50mlに溶解し、攪拌下、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸7.73g (20.0mmol) を加えた。溶液を -20°C で1日冷却し、析出した結晶をろ取り、1番晶と2番晶を合わせて再度イソプロパノールに懸濁させ洗浄した。ろ別した有機層を合わせて溶媒を留去し、水50mlを加えた後に、氷冷下48%水酸化ナトリウム溶液10mlを加え、10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル100mlで2回抽出した後、水で洗浄し、有機層を1PS濾紙でろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。精製したものをイソプロパノール20mlに溶解し、攪拌下、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸2.90g (7.5mmol) を加えた。溶液を -20°C で1日冷却した後、析出した結晶をろ取り、(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルのジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩3.57g (26%、旋光度(-)69.0 ($C=1.0$, abs. EtOH)) を得た。

ジアステレオマー塩3.57g (5.3mmol) に水20mlを加え、氷冷下48%水酸化ナトリウム溶液4mlを加え、10分間攪拌した。酢酸エチル50mlで2回抽出し、(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル1.45g (5.0mmol, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.14–1.23 (1H, m), 1.54–1.61 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.08 (1H, sept, $J=6.5\text{Hz}$), 2.14–2.22 (1H, m), 2.27 (1H, br-s), 2.37 (3H, s), 2.51–2.61 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.83–6.6.87 (2H, m), 6.91–6.95 (1H, m).

実施例 20

(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリルの調製

(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル1.45g (5.0mmol) をジメチルホルムアミド5mlに溶解し、炭酸カリウム0.83g (6.0mmol) を加え、室温で10分間攪拌した後、イソペンチルブロミド0.91g (6.0mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタンで抽出し、液性が中性になるまで水で洗浄した。有機層を1PS濾紙でろ過した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[メチル(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル0.81g (2.2mmol, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10–1.19 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.25–1.32 (2H, m), 1.46–1.57 (2H, m), 1.84 (1H, dt, $J=4.4, 12.2\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.03–2.34 (6H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83–6.87 (2H, m), 6.91–6.95 (1H, m).

実施例 21

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル塩酸塩の合成

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル1.84g (5.1mmol) をジオキサン2mlに溶解し、氷冷下、4*N*塩酸-ジオキサン溶液2mlを加えて5分間攪拌した。溶媒留去後、トルエン共沸して2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル塩酸塩2.02g (5.1mmol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6) : 0.70 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.81-0.87 (6H, m), 1.08-1.20 (3H, m), 1.18-1.32 (1H, m), 1.39-1.65 (4H, m), 2.06-2.26 (3H, m), 2.53-2.60 (3H, m), 2.81-3.13 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.93-7.00 (3H, m), 10.44-10.55 (1H, m).

実施例 2 2

(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル塩酸塩の合成

(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル870mg (3.0mmol) をジオキサン2mlに溶解し、氷冷下、4N塩酸-ジオキサン溶液1.5mlを加えて5分間攪拌した。溶媒留去後、トルエン共沸した残渣をヘキサノージエチルエーテルに溶解し、 -20°C で1日放置して析出した結晶をろ取することにより、(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリル塩酸塩854mg (2.6mmol, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6) : 0.69 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.11 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.13-1.24 (1H, m), 1.49-1.57 (1H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.20 (1H, sept, $J=6.3\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.75-2.90 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.91-7.00 (3H, m), 8.85 (2H, br-s).

実施例 2 3

(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル塩酸塩の合成

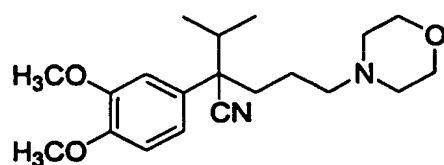
(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル807mg (2.2mmol) をジオキサン2mlに溶解し、氷冷下、4N塩酸-ジオキサン溶液1mlを加えて5分間攪拌した。溶媒留去後、トルエン共沸して(*R*)-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[*N*-メチル-*N*-(3-メチルブチル)アミノ]-ペンタンニトリル塩酸塩885mg (2.2mmol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6) : 0.70 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.81-0.87 (6H, m), 1.08-1.20 (3H, m), 1.18-1.32 (1H, m), 1.39-1.65 (4H, m), 2.06-2.26 (3H, m), 2.53-2.60

(3H, m), 2.81-3.13 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.93-7.00 (3H, m), 10.44-10.55 (1H, m).

実施例 2 4

2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-モルホリン-4"-イルペンタンニトリルの合成

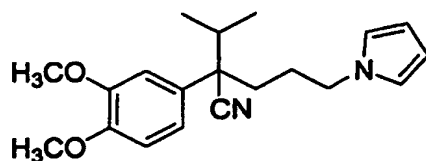


実施例 1 1において、ジエチルアミンの代わりにモルホリンを使用することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11-1.19 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.50-1.61 (1H, m), 1.87 (1H, dt, $J=4.4, 12.9\text{Hz}$), 2.08 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.10-2.19 (1H, m), 2.25-2.35 (6H, m), 3.66 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m).

実施例 2 5

2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-ピロール-1"-イルペンタンニトリルの合成



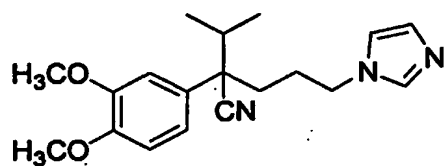
5-クロロ-2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリル1.00g (3.4mmol) をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、カリウムt-ブトキシド0.62g(5.5

mmol)、ピロール0.37g (5.5mmol)、トリス(3,6-ジオキサヘプチル)アミン0.18g (0.55mmol)、ヨウ化ナトリウム0.05gを加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出し、液性が中性になるまで水で3回洗浄した。有機層を1PS濾紙で濾過した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物0.92g (2.8mmol, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.76 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.39-1.51 (1H, m), 1.66 (1H, dt, $J=4.4, 12.8\text{Hz}$), 1.78-1.89 (1H, m), 2.00 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.02-2.11 (1H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.86-3.94 (1H, m), 6.10-6.12 (2H, m), 6.52-6.54 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.81-6.88 (2H, m).

実施例 26

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-5-イミダゾール-1"-イル-2-イソプロピルペンタンニトリルの合成



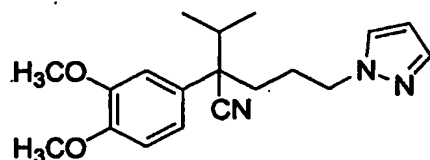
実施例 25において、ピロールの代わりにイミダゾールを使用することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.77 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.41-1.53 (1H, m), 1.65 (1H, dt, $J=4.4, 12.8\text{Hz}$), 1.82-1.93 (1H, m), 2.00 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.03-2.12 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.83-3.98 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.39 (1H, m).

実施例 27

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-ピラゾール-1"-イルペンタン

ニトリルの合成

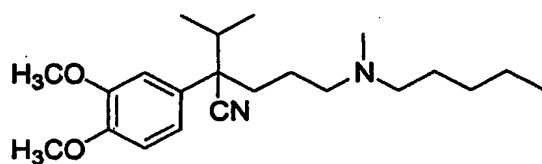


実施例 25 において、ピロールの代わりにピラゾールを使用することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.77 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.53-1.65 (1H, m), 1.77 (1H, dt, $J=4.4, 12.7\text{Hz}$), 1.84-1.96 (1H, m), 2.01 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.11 (1H, dt, $J=4.0, 13.2\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.06-4.15 (2H, m), 6.23-6.24 (1H, m), 6.71-6.72 (1H, m), 6.81-6.88 (2H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m).

実施例 28

2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-[N-メチル-N-(n-ペンチル)アミノ]ペンタンニトリルの合成



実施例 2 において、イソペンチルブロミドの代わりにn-ペンチルブロミドを使用することにより、標題化合物を得た。

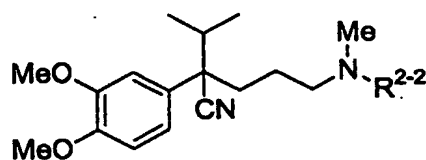
$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08-1.44 (7H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.47-1.56 (1H, m), 1.84 (1H, dt, $J=4.4, 12.2\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.04-2.31 (6H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m).

さらに、本発明化合物ならびにその製造方法を例示する。

実施例 29～33

実施例 2 において、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 5 のアルキルハライドを用いることにより、それぞれ実施例 29～33 の化合物を得る。

表 5



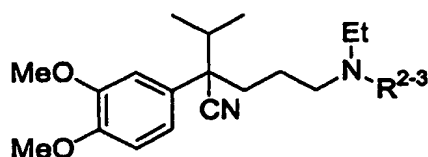
| 実施例 | R ^{2·2} | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 29 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 30 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 31 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 32 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 33 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 34～46

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりにエチルアミンを用いることにより 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-5-エチルアミノ-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 6 のアルキルハライドを用いることにより、それぞれ実施例 34～46 の化合物を得る。

表 6



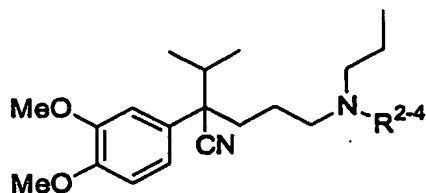
| 実施例 | R ²⁻³ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 34 | - <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -PrBr |
| 35 | - <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -PrBr |
| 36 | - <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -BuBr |
| 37 | - <i>i</i> -Bu | <i>i</i> -BuBr |
| 38 | - <i>n</i> -Pen | <i>n</i> -PenBr |
| 39 | - <i>i</i> -Pen | <i>i</i> -PenBr |
| 40 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 41 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 42 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 43 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 44 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 45 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 46 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 47～58

実施例 1 (3) において、30%メチルアミンのメタノール溶液の代わりにプロピルアミンを用いることにより2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-プロピルアミノペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 7 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 47～58 の化合物を得る。

表 7



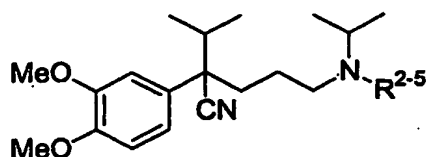
| 実施例 | R ²⁻⁴ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 47 | - <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -PrBr |
| 48 | - <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -BuBr |
| 49 | - <i>i</i> -Bu | <i>i</i> -BuBr |
| 50 | - <i>n</i> -Pen | <i>n</i> -PenBr |
| 51 | - <i>i</i> -Pen | <i>i</i> -PenBr |
| 52 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 53 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 54 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 55 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 56 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 57 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 58 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 59～69

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりにイソプロピルアミンを用いることにより 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-イソプロピルアミノペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 8 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 59～69 の化合物を得る。

表 8



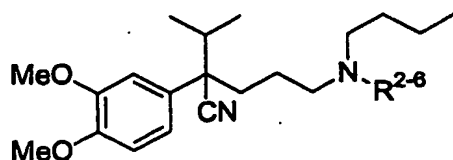
| 実施例 | R ²⁻⁵ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 59 | - <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -BuBr |
| 60 | - <i>i</i> -Bu | <i>i</i> -BuBr |
| 61 | - <i>n</i> -Pen | <i>n</i> -PenBr |
| 62 | - <i>i</i> -Pen | <i>i</i> -PenBr |
| 63 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 64 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 65 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 66 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 67 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 68 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 69 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 70～79

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに *n*-ブチルアミンを用いることにより 5-ブチルアミノ-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 9 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 70～79 の化合物を得る。

表 9



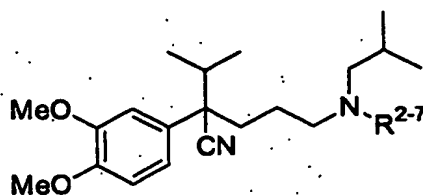
| 実施例 | R ²⁻⁶ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 70 | - <i>i</i> -Bu | <i>i</i> -BuBr |
| 71 | - <i>n</i> -Pen | <i>n</i> -PenBr |
| 72 | - <i>i</i> -Pen | <i>i</i> -PenBr |
| 73 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 74 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 75 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 76 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 77 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 78 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 79 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 80～88

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに *i*-ブチルアミンを用いることにより 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-5-イソブチルアミノ-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 10 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 80～88 の化合物を得る。

表 1 O



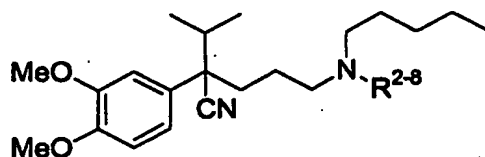
| 実施例 | R ²⁻⁷ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 80 | - <i>n</i> -Pen | <i>n</i> -PenBr |
| 81 | - <i>i</i> -Pen | <i>i</i> -PenBr |
| 82 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 83 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 84 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 85 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 86 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 87 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 88 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 89～97

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに *n*-ペンチルアミンを用いることにより 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-ペンチルアミノペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、下記表 11 のアルキルハライドとの反応を同様に行うことにより、実施例 89～97 の化合物を得る。

表 1 1



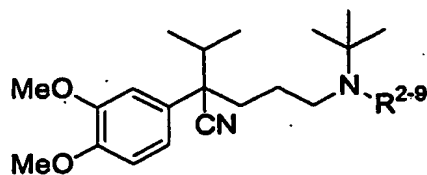
| 実施例 | R ²⁻⁸ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 89 | - <i>i</i> -Pen | <i>i</i> -PenBr |
| 90 | - <i>n</i> -Pen | <i>n</i> -PenBr |
| 91 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 92 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 93 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 94 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 95 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 96 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 97 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 98～104

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに *tert*-ブチルアミンを用いることにより 5-*tert*-ブチルアミノ-2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 1 2 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 98～104 の化合物を得る。

表 1 2



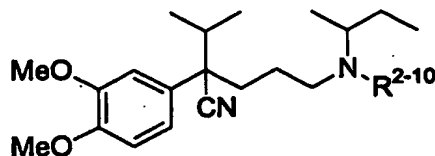
| 実施例 | R ²⁻⁹ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 98 | - <i>tert</i> -Bu | <i>tert</i> -BuBr |
| 99 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 100 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 101 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 102 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 103 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 104 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 105～110

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに *sec*-ブチルアミンを用いることにより 5-*sec*-ブチルアミノ-2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 13 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 105～110 の化合物を得る。

表 1 3



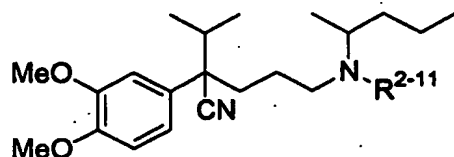
| 実施例 | R ²⁻¹⁰ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 105 | - <i>sec</i> -Bu | <i>sec</i> -BuBr |
| 106 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 107 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 108 | - <i>sec</i> -Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 109 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 110 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 111 ~ 115

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに *sec*-ペンチルアミンを用いることにより 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-(1''-メチルブチルアミノ)ペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3',4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 14 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 111 ~ 115 の化合物を得る。

表 1 4



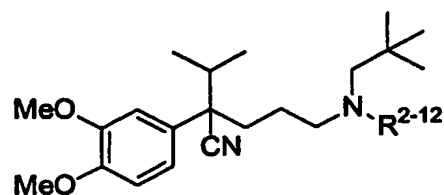
| 実施例 | R ²⁻¹¹ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 111 | -sec-Pen | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(Br)CH ₃ |
| 112 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 113 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 114 | -neo-Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 115 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 1 1 6 ~ 1 1 9

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりにネオペンチルアミンを用いることにより 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-5-(2'', 2''-ジメチルプロピルアミノ)-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 1 5 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 1 1 6 ~ 1 1 9 の化合物を得る。

表 1 5



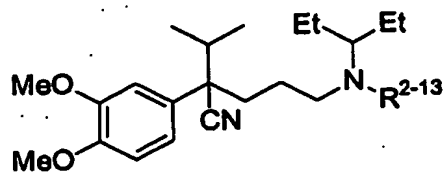
| 実施例 | R ²⁻¹² | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 116 | - <i>neo</i> -Pen | CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br |
| 117 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 118 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |
| 119 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |

実施例 120～122

実施例 1 (3) において 30% メチルアミンのメタノール溶液の代わりに 3-アミノペンタンを用いることにより 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-5-(1''-エチルプロピルアミノ)-2-イソプロピルペンタンニトリルを得る。

実施例 2 において 2-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルアミノペンタンニトリルの代わりに本化合物を用い、イソペンチルブロミドの代わりに下記表 16 のアルキルハライドを使用することにより、実施例 120～122 の化合物を得る。

表 1 6



| 実施例 | R ²⁻¹³ | アルキルハライド |
|-----|-------------------|---|
| 120 | -1-Ethylpropyl | CH ₃ CH ₂ CH(Br)CH ₂ CH ₃ |
| 121 | -EtOEt | EtOEtCl |
| 122 | -EtOEtOMe | MeOEtOEtOMs |

以下、本発明にかかる養毛剤の配合例を示す。なお、配合量は特に限定のない限り、質量%で表す。

配合例 1 育毛トニック

| | |
|----------------------------|------|
| 実施例 2 1 | 0.5 |
| ジオクタン酸ピリドキシン | 0.1 |
| パントテニルエチルエーテル | 0.2 |
| ヒノキチオール | 0.05 |
| ポリオキシエチレン(12)ポリオキシプロピレン(6) | |
| デシルテトラデシル | 1.0 |
| 1-メントール | 0.1 |
| 殺菌剤 | 適量 |
| 1,3-ブチレングリコール | 3.0 |
| エタノール | 70.0 |
| 精製水 | 残余 |

<調製方法>

常温でエタノール可溶成分をエタノールに攪拌しながら加えて溶解し、水溶性成分は精製水に溶かして、エタノール溶液に水溶液を加えて均一にした後、濾過した。

配合例 2 発毛促進用液剤

| | |
|-------------------------|------|
| 実施例 2 2 | 0.2 |
| 塩化カルプロニウム | 1.0 |
| パントテニルエチルエーテル | 0.5 |
| 塩酸ジフェンヒドラミン | 0.1 |
| ヒノキチオール | 0.1 |
| 酢酸dl- α -トコフェロール | 0.1 |
| サリチル酸 | 0.2 |
| l-メントール | 0.2 |
| グリチルリチン酸 | 0.1 |
| dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液 | 1.0 |
| エタノール | 70.0 |
| 精製水 | 残余 |

<調製方法>

常温でエタノール可溶成分をエタノールに攪拌しながら加えて溶解し、水溶性成分は精製水に溶かして、エタノール溶液に水溶液を加えて均一にした後、濾過した。

配合例 3 育毛トニック

| | |
|-------------------------------|--------|
| 実施例 2 3 | 0.5質量% |
| ジオクタン酸ピリドキシン | 0.1 |
| パントテニルエチルエーテル | 0.2 |
| ヒノキチオール | 0.05 |
| ポリオキシエチレン (12) ポリオキシプロピレン (6) | |
| デシルテトラデシル | 1.0 |
| l-メントール | 0.1 |
| 殺菌剤 | 適量 |
| 1,3-ブチレングリコール | 3.0 |
| エタノール | 70.0 |
| 精製水 | 残余 |

<調製方法>

常温でエタノール可溶成分をエタノールに攪拌しながら加えて溶解し、水溶性成分は精製水に溶かして、エタノール溶液に水溶液を加えて均一にした後、濾過した。

配合例 4 発毛促進用液剤

| | |
|-------------------------|------|
| 実施例 2 1 | 0.2 |
| 塩化カルプロニウム | 1.0 |
| パントテニルエチルエーテル | 0.5 |
| 塩酸ジフェンヒドラミン | 0.1 |
| ヒノキチオール | 0.1 |
| 酢酸dl- α -トコフェロール | 0.1 |
| サリチル酸 | 0.2 |
| 1-メントール | 0.2 |
| グリチルリチン酸 | 0.1 |
| dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液 | 1.0 |
| エタノール | 70.0 |
| 精製水 | 残余 |

<調製方法>

常温でエタノール可溶成分をエタノールに攪拌しながら加えて溶解し、水溶性成分は精製水に溶かして、エタノール溶液に水溶液を加えて均一にした後、濾過した。

配合例 5 O/W型乳液

(B相)

| | |
|---------------------------|------|
| ポリオキシエチレン (60モル) 付加硬化ヒマシ油 | 2.0 |
| グリセリン | 10.0 |
| ジプロピレングリコール | 10.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 4.0 |
| 実施例22 | 0.1 |
| ポリエチレングリコール1500 | 5.0 |

(B相)

| | |
|------------|------|
| オクタン酸イソセチル | 10.0 |
| スクワラン | 5.0 |
| ワセリン | 2.0 |
| プロピルパラベン | 2.0 |

(C相)

| | |
|-------------------|------|
| カルボキシビニルポリマー1%水溶液 | 30.0 |
| ヘキサメタリン酸ソーダ | 0.03 |
| イオン交換水 | 8.35 |

(D相)

| | |
|--------|-----|
| イオン交換水 | 4.5 |
|--------|-----|

(E相)

| | |
|---------|------|
| 水酸化カリウム | 0.12 |
| イオン交換水 | 残余 |

<調製方法>

A相およびB相をそれぞれ60℃で加熱溶解し、混合してホモミキサー処理し、ゲルを調製した。このゲルにD相を徐々に添加してホモミキサーで分散させた。次に、このゲル分散物に、予め溶解させたC相を添加し、さらに予め溶解させたE相を添加してホモミキサーで乳化し、O/W型乳液を得た。

配合例6 クリーム

(A相)

| | |
|---------------------------------|-----|
| N,N-ジメチル-2-テトラデシルアミンオキシド | 2.5 |
| 流動パラフィン | 5.0 |
| セトステアリルアルコール | 5.5 |
| グリセリルモノステアレート | 3.0 |
| ポリオキシエチレン (20モル) 2-オクチルドデシルエーテル | 3.0 |
| プロピルパラベン | 0.3 |
| 香料 | 0.1 |

(B相)

| | |
|-----------------|-------|
| 実施例 2 1 | 1.0 |
| グリセリン | 8.0 |
| ジプロピレングリコール | 20.0 |
| ポリエチレングレコール4000 | 5.0 |
| ヘキサメタリン酸ソーダ | 0.005 |
| イオン交換水 | 残余 |

<調製方法>

A相およびB相をそれぞれ加熱溶解して混合し、ホモミキサーで乳化してクリームを得た。

配合例 7 エアゾールスプレー

(原液処方)

| | |
|---------------------------|------|
| 95%エタノール | 50.0 |
| グリチルリチン酸 | 0.1 |
| 実施例 2 3 | 0.5 |
| センブリエキス | 0.1 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 0.1 |
| 硬化ヒマシ油エチレンオキシド (40モル) 付加物 | 0.5 |
| 乳酸 | 適量 |
| 乳酸ナトリウム | 適量 |
| 香料 | 適量 |
| イオン交換水 | 残余 |

(充填処方)

| | |
|--------|------|
| 原液 | 50.0 |
| 液化石油ガス | 50.0 |

<調製方法>

原液成分を溶解して原液を調製した。この原液を缶に充填し、バルブ装着後、ガスを充填してエアゾールスプレーを得た。

配合例8 シャンプー

| | |
|-----------------------------------|-----|
| (1) ココイルメチルタウリンナトリウム | 2.0 |
| (2) ポリオキシエチレン (8モル) オレイルアルコールエーテル | 2.0 |
| (3) ラウリン酸ジエタノールアミド | 4.0 |
| (4) エチレングリコール脂肪酸エステル | 1.0 |
| (5) グリセリン | 0.2 |
| (6) メントール | 0.1 |
| (7) 実施例21 | 0.1 |
| (8) エデト酸2ナトリウム | 0.1 |
| (9) 香料 | 適量 |
| (10) 精製水 | 残余 |

<調製方法>

(10) を70℃に加熱し、これに (1) ～ (9) の成分を順次添加し、攪拌混合して溶解後、冷却してシャンプーを得た。

配合例9 リンス

| | |
|------------------------------------|-----|
| (1) ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド | 1.5 |
| (2) ジメチルポリシロキサン (20cs) | 3.0 |
| (3) ポリオキシエチレン (10モル) オレイルアルコールエーテル | 1.0 |
| (4) グリセリン | 5.0 |
| (5) 実施例22 | 0.5 |
| (6) 4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン | 適量 |
| (7) 紫外線吸収剤 | 適量 |
| (8) 精製水 | 残余 |

<調製方法>

(8) に (1) 、 (3) 及び (4) を加え、70℃に加温して水相とした。その他の成分を加熱融解して70℃に加温し、油相とした。水相に油相を加え、乳化機により攪拌混合後、冷却してリンスを得た。

配合例 10 スカルプトリートメント

(原液処方)

| | |
|---------------------------|------|
| (1) 流動パラフィン | 27.0 |
| (2) ステアリン酸 | 5.0 |
| (3) セタノール | 5.0 |
| (4) ソルビタンモノオレエート | 2.0 |
| (5) ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート | 3.0 |
| (6) 実施例22 | 0.1 |
| (7) 1,3-ブチレングリコール | 5.0 |
| (8) 防腐剤 | 適量 |
| (9) 精製水 | 残余 |

(充填処方)

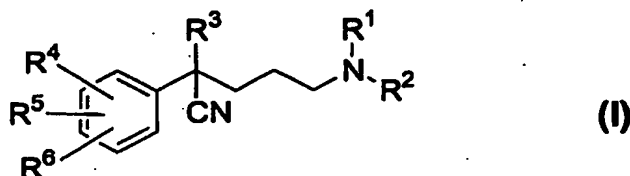
| | |
|--------|------|
| 原液 | 50.0 |
| 液化石油ガス | 50.0 |

<調製方法>成分 (5) ~ (6) を成分 (1) ~ (4) に溶解し、80℃に加熱して均一に溶解した後、30℃に冷却した。これを、30℃にした成分 (7) ~ (9) の混合液に添加し、攪拌混合して原液を調製した。この原液を噴射剤とともに缶に充填し、スカルプトリートメントを得た。

以上のように、本発明によれば、有効成分として特定のフェニルアセトニトリル誘導体を含むことにより、ヒトの毛髪の発毛促進や、脱毛の防止・予防等に優れた効果を有する養毛剤が提供される。

請求の範囲

1. 下記一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する養毛剤。

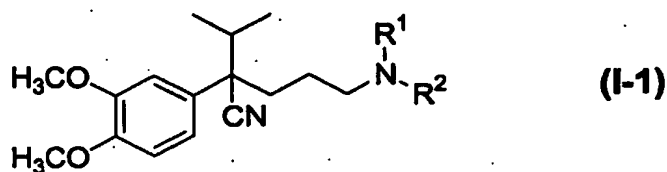


(一般式(I)中、 R^1 , R^2 はそれぞれ水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アシル基である。また、 NR^1R^2 は3～7員の複素環であってもよい。

R^3 は C_{1-5} アルキル基である。

R^4 , R^5 , R^6 はそれぞれ水素原子又は C_{1-4} アルコキシ基を表す。)

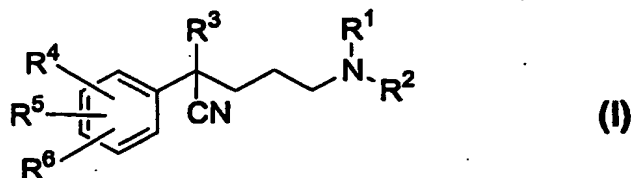
2. 請求項1記載の養毛剤において、前記フェニルアセトニトリル誘導体が下記一般式(I-1)で示されることを特徴とする養毛剤。



(一般式(I-1)中、 R^1 , R^2 は前記一般式(I)の定義の通りである。)

3. 請求項1又は2記載の養毛剤において、 R^1 , R^2 の一方が水素原子又はアルキル基であり、他方がアルキル基であることを特徴とする養毛剤。

4. 下記一般式(I)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体又はその薬学的に許容される塩を含有する皮膚外用剤。

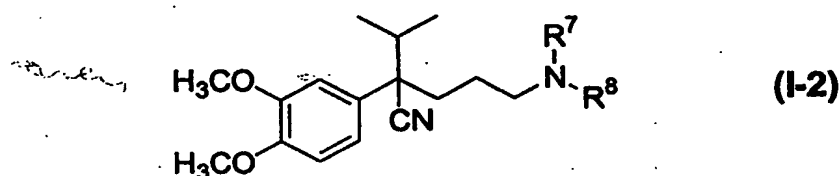


(一般式(I)中、 R^1 , R^2 はそれぞれ水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アシル基である。また、 NR^1R^2 は3～7員の複素環であってもよい。

R^3 は C_{1-5} アルキル基である。

R^4 , R^5 , R^6 はそれぞれ水素原子又は C_{1-4} アルコキシ基を表す。)

5. 下記一般式(I-2)で示されるフェニルアセトニトリル誘導体又はその薬学的に許容される塩。



(一般式(I-2)中、 R^7 , R^8 はそれぞれ水素原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{2-5} アルケニル基である。また、 NR^7R^8 は1個の窒素原子を含む3～7員の非芳香族複素環あるいは1～3個の窒素原子を含む5～7員のヘテロ芳香族環であってもよい。ただし、 R^7 , R^8 の何れか一方が水素原子又はメチル基である場合、他方は C_{2-5} アルキル基又は C_{2-5} アルケニル基である。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K7/06, A61P17/14, C07C255/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K07/06, C07C255/42-255/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X A | EP 434093 A1 (G.D. Searle & Co.), 26 June, 1991 (26.06.91), Claim 1 & JP 03-291261 A & US 5643947 A | 5 1-4 |
| A | US 5059606 A (L'Oreal), 22 October, 1991 (22.10.91), Full text & JP 01-172322 A & EP 319983 A1 | 1-5 |
| A | JP 07-238037 A (L'Oreal), 12 September, 1995 (12.09.95), Full text & US 6465421 B1 & US 2003/064929 A1 & EP 648488 A1 | 1-5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 May, 2003 (21.05.03)

Date of mailing of the international search report
03 June, 2003 (03.06.03),

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/06, A61P17/14, C07C255/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/06, C07C255/42-255/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X A | EP 434093 A1 (G.D. Searle & Co) 1991.06.26 請求項 1 & JP 03-291261 A & US 5643947 A | 5 1-4 |
| A | US 5059606 A (L'Oreal) 1991.10.22 文献全体 & JP 01-172322 A & EP 319983 A1 | 1-5 |
| A | JP 07-238037 A (ロレアル) 1995.09.12 文献全体 & US 6465421 B1 & US 2003/064929 A1 & EP 648488 A1 | 1-5 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.05.03

国際調査報告の発送日

03.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3402